

19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift  
11 DE 3643263 A1

21 Aktenzeichen: P 36 43 263.6  
22 Anmeldetag: 18. 12. 86  
43 Offenlegungstag: 7. 7. 88

51 Int. Cl. 4:  
G 01 N 33/493  
G 01 N 27/06  
G 01 N 27/56

Behördeneigentum

DE 3643263 A1

71 Anmelder:  
Hommel, Horst, Dipl.-Ing., 7500 Karlsruhe, DE  
74 Vertreter:  
Geitz, H., Dr.-Ing., Pat.-Anw., 7500 Karlsruhe

72 Erfinder:  
gleich Anmelder

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- 54 Verfahren und Vorrichtung zur Erkennung von Stoffwechselstörungen durch Harnuntersuchung, insbesondere zur Früherkennung einer Steinbildungsneigung des Harnspenders

Bei dem Meßverfahren wird eine Harnprobe, etwa ein 12h- bis 24h-Harn, eines Probanden mittels AC-Impedanz-Spektroskopie einer Frequenzganganalyse unterworfen und auf das Vorliegen einer Harndiskriminierung untersucht, die Steinbildungen bzw. eine Steinbildungsneigung anzeigen, und zwar vorzugsweise im Frequenzbereich zwischen 0,01 Hz und 100 kHz. Die Vorrichtung besteht, wie an sich bekannt, aus einem vorzugsweise rechnergestützten und seinerseits aus einem Potentiostaten und einem Lockin-Verstärker aufgebauten AC-Impedanz-Meßgerät sowie aus einem beheizbaren, elektrisch nicht-leitenden Meßgefäß zur Aufnahme der zu untersuchenden Harnprobe, das mit Meßelektroden und einem Rührer zum nicht-turbulenten Rühren des Harns während des Meßvorganges ausgerüstet ist.

DE 3643263 A1

BEST AVAILABLE COPY

1. Verfahren zur Erkennung von Stoffwechselstörungen durch Harnuntersuchung, insbesondere einer Steinbildungsneigung des Harnsponders, dadurch gekennzeichnet, daß eine Harnprobe, etwa ein 12 h- bis 24 h-Harn, eines Probanden mittels AC-Impedanz-Spektroskopie (Frequenzganganalyse) auf das Vorliegen einer Harndiskriminierung untersucht wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Frequenzgang des untersuchten Harns im Frequenzbereich zwischen 0,01 Hz und 100 kHz bestimmt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß zur Abkürzung der Meßdauer im niederen Frequenzbereich zwischen 0,01 Hz und 10 Hz eine Fast-Fourier-Transform (FFT)-Analyse vorgenommen wird.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die AC-Impedanzmessung an der zu untersuchenden Harnprobe bei verschiedener DC-Polarisation oberhalb und unterhalb des Redoxpotentials des Harns mittels der 3-Elektroden-Methode mit je einer Meß-, Arbeits- und Bezugs Elektrode durchgeführt wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß während des Meßvorganges die Probe nicht-turbulent gerührt wird.
6. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch den Aufbau aus einem an sich bekannten, vorzugsweise rechnergestützten und seinerseits aus einem Potentiostaten und einem Lockin-Verstärker bestehenden AC-Impedanzmeßgerät und aus einem beheizbaren, elektrisch nicht-leitenden Meßgefäß zur Aufnahme der Harnprobe, das mit Meßelektroden sowie mit einem Rührer zum nicht-turbulenten Rühren des Harns ausgerüstet ist.
7. Vorrichtung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Rührer um einen isoliert eingespannten Edelstahl-Blattrührer handelt.
8. Vorrichtung nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Meßgefäß um ein doppelwandiges Glasgefäß mit einem Deckel handelt, der in Bohrungen die Meßelektroden, wenigstens ein Thermometer sowie eine Redox- und pH-Einstabmeßkette aufnimmt und eine Durchführung einer Antriebswelle des Rührers aufweist.
9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß als Arbeitselektrode eine massive Goldelektrode (mit einem Durchmesser von etwa 10 mm) dient, während es sich bei der Meßelektrode um eine Glassy-Carbon-Elektrode und bei der Bezugs Elektrode um eine Standard-Kalomel-Elektrode handelt.
10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Abstand zwischen Arbeits- und Meßelektrode etwa doppelt so groß wie der Durchmesser der Arbeitselektrode ist bzw. etwa 20 mm beträgt und daß zum Eliminieren des Einflusses der Grenzschicht der Arbeitselektrode die Bezugs Elektrode über einen Brückenelektrolyten, etwa eine 3,5n KCL-Lösung, in einer Luggin-Kapillare direkt an die Arbeitselektrode herangeführt ist.

Die Erkennung der Ursachen für Steinbildungen in den Harnwegen erfordert bisher im Wege sehr umfangreicher Untersuchungen die Analytik von Blut- und Harnparametern und zur Verifizierung von Harnsteinen müssen sich Patienten außerdem meist stark belastenden Untersuchungen, wie Röntgendiagnostik und Cystoskopie, unterwerfen oder Diagnoseverfahren, wie Ultraschalltomographie oder Kernspintomographie über sich ergehen lassen, die in ihren Nebenwirkungen noch wenig aufgeklärt sind.

Durch die Erfindung soll daher ein einfaches Verfahren angegeben werden, das ohne die für herkömmliche Diagnoseverfahren charakterisierenden Patientenbelastungen die Früherkennung von Nierenfunktionsstörungen und Steinbildungsneigungen in den Harnwegen ermöglicht. Ferner soll eine der Verfahrensdurchführung dienende Vorrichtung geschaffen werden.

Gelöst ist diese Aufgabe erfindungsgemäß dadurch, daß eine Harnprobe, etwa ein 12 h- bis 24 h-Harn, eines Probanden mittels AC-Impedanz-Spektroskopie auf das Vorliegen einer Harndiskriminierung untersucht und dabei Parameter gewonnen werden, die präzise Rückschlüsse auf das Vorliegen einer Steinbildungsneigung zulassen. Durch die Erfindung ist somit ein Diagnoseverfahren aufgezeigt worden, bei dem eine Harnprobe außerhalb des Körpers des Probanden einer Frequenzganganalyse im Labor unterworfen wird.

Ausgehend von der Erkenntnis, daß Harn eine elektrolytische Lösung ist und Kristallnukleation und Kristallwachstum primär eine Folge der elektrophysikalischen Eigenschaften einer Lösung bzw. eines Elektrolyten (Redoxpotential, pH-Wert) sowie des dielektrischen Verhaltens von äußeren Phasengrenzschichten (Zellgewebe und Abbauprodukte wie Gewebsreste, Blutkörperchen, Bakterien u. dgl.) und von inneren Grenzschichten (Molekül-Cluster, Solvatbildungen, Ionenadsorbate u. dgl.) sind, ist gemäß der Erfindung ein Verfahren entwickelt worden, welches es erlaubt, das elektrische Verhalten von Harnen als Kriterium für eine Steinbildungsneigung bei dem jeweiligen Harnspender heranzuziehen.

Nach eingehenden Versuchen hat sich als zweckmäßig erwiesen, wenn der Frequenzgang des untersuchten Harns im Frequenzbereich zwischen  $\leq 0,01$  Hz und 100 kHz bestimmt wird. Bei Messungen im niederen Frequenzbereich zwischen 0,01 Hz und 10 Hz kann eine Abkürzung der Meßdauer erreicht werden, indem eine Fast-Fourier-Transform (FFT)-Analyse vorgenommen wird.

Eine gleichfalls vorteilhafte Weiterbildung des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, daß die AC-Impedanzmessung an der zu untersuchenden Harnprobe bei verschiedener DC-Polarisation oberhalb und unterhalb des Redoxpotentials des Harns mittels der 3-Elektroden-Methode mit je einer Meß-, Arbeits- und Bezugs Elektrode durchgeführt wird.

Ferner besteht eine vorteilhafte Verfahrensmaßnahme darin, daß während des Meßvorganges die Probe nicht turbulent gerührt wird.

Die für die Durchführung des aufgezeigten Verfahrens bestimmte Vorrichtung ist erfindungsgemäß gekennzeichnet durch den Aufbau aus einem an sich bekannten, vorzugsweise rechnergestützten, seinerseits aus einem Potentiostaten und einem Lockin-Verstärker bestehenden AC-Impedanzmeßgerät und aus einem beheizbaren, elektrisch nichtleitenden Meßgefäß zur Auf-

nahme der Harnprobe, das mit Meßelektroden sowie mit einem Rührer zum nichtturbulenten Rühren des Harns ausgerüstet ist.

Obleich an sich Rührer beliebiger Ausgestaltung eingesetzt werden können, hat sich ein Edelstahl-Blattrührer (Blattgröße  $34 \times 17$  mm) als besonders vorteilhaft erwiesen, der im Interesse eines nichtturbulenten Rührens mit einer Drehzahl von höchstens 100 U/min umläuft und isoliert eingespannt ist, um ein völlig "erd-freies Messen" zu gewährleisten und eine elektrische bzw. mechanische Anregung der Nukleation (Kristallkeimbildung) zu vermeiden.

In weiterer zweckmäßiger Ausgestaltung der Vorrichtung handelt es sich mit Vorteil bei dem Meßgerät um ein doppelwandiges Glasgefäß mit einem Deckel, der in Bohrungen die Meßelektroden, wenigstens ein Thermometer sowie eine Redox- und pH-Einstabmeßkette aufnimmt und eine Durchführung einer Antriebswelle des Rührers aufweist.

In gleichfalls weiterer Ausgestaltung der Vorrichtung ist es vorteilhaft, als Arbeitselektrode eine massive Goldelektrode mit einem Durchmesser von etwa 10 mm einzusetzen, während es sich bei der Meßelektrode um eine Glassy-Carbon-Elektrode und bei der Bezugselektrode um eine Standard-Kalomel-Elektrode handelt.

Eine ebenfalls vorteilhafte Weiterbildung der Vorrichtung sieht vor, daß der Abstand zwischen Arbeits- und Meßelektrode etwa doppelt so groß wie der Durchmesser der Arbeitselektrode ist bzw. etwa 20 mm beträgt und daß zum Eliminieren des Einflusses der Grenzschicht der Arbeitselektrode die Bezugselektrode über einen Brückenelektrolyten, etwa eine 3,5n KCL-Lösung, in einer Luggin-Kapillare direkt an die Arbeitselektrode herangeführt ist.

Eine Ausführungsform der Vorrichtung und das damit durchführbare Verfahren sollen nachstehend anhand der Zeichnungen erläutert werden. Es zeigt

Fig. 1 in einem Blockschaltbild einen kompletten Meßplatz zum Durchführen des erfindungsgemäßen Verfahrens,

Fig. 2 ein mit Meßelektroden und einem Rührer ausgerüstetes Meßgefäß zum Aufnehmen einer zu untersuchenden Harnprobe in einer perspektivischen Ansicht,

Fig. 3a, b anhand schematisch dargestellter Nyquist-Plots den komplexen Widerstand  $Z''$  (Reaktanz) des Harns eines steinfreien Harnspenders über der Resistanz  $Z'$ , jeweils ausgehend vom Redoxpotential für verschiedene Positive (Fig. 3a) und Negative (Fig. 3b) Polarisationen,

Fig. 4a, b schematische Nyquist-Plots wie in den Fig. 3a, b, jedoch vom Harns eines Steinträgers und die

Fig. 5a bis 9b durch Harnuntersuchungen gewonnene Nyquist-Plots.

Das in der Blockdarstellung nach Fig. 1 veranschaulichte AC-Impedanz-Meßsystem 10 ist rechnergestützt und umfaßt eine unten noch im einzelnen zu erläuternde Meßzelle 12, einen Potentiostaten 13 und einen Lockin-Verstärker 14, die auf einem Computer 15 mit entsprechendem Software-Programm zur automatischen Datenaquisition einer Meßsequenz geschaltet sind. Dem Computer 15 zugeordnet sind ein Datenspeicher 16, ein Drucker 17 und ein Display 18, was jedoch bekannt ist und im einzelnen hier auch nicht interessiert. Dieses Meßsystem kombiniert die Fast-Fourier-Transform (FFT)-Technik im Frequenzbereich zwischen 10-4 und 11 Hz und die Phasensensitive Lockin-Detektion im Frequenzbereich von 5 Hz bis 100 kHz.

Die Meßzelle 12 umfaßt das in Fig. 2 in einer perspek-

tivischen Ansicht aufgebrochen dargestellte Glasgefäß 20 als Meßgefäß zur Aufnahme jeweils einer Harnprobe in einem Aufnahmeraum 21, der mittels eines Deckels 22 aus Teflon nach oben abgeschlossen ist. Das im wesentlichen zylindrisch ausgebildete Glasgefäß 20 ist gleichermaßen im Bereich seiner seitlichen Wandungen und seines Bodens doppelwandig ausgeführt und mittels eines durch den Zwischenraum 23 zwischen den doppelten Wandungen hindurchschleusbaren Wärmeträgermediums beheizbar. Die Zu- und Abfuhr eines derartigen Wärmeträgermediums erfolgt in der durch die Pfeile 24, 25 angedeuteten Weise über sich vom Mantel des Glasgefäßes seitlich forterstreckende Nippel 26, 27, an die in nicht weiter dargestellter Weise entsprechende Schläuche zum Führen eines derartigen Mediums anschließbar sind.

Der die obere Offenseite des doppelwandigen Glasgefäßes 20 abschließende Deckel 22 ist mit je einer Bohrung 28 für die Aufnahme eines nicht gezeigten Thermometers und je einer ebenfalls nicht gezeigten Redox- und pH-Elektrode versehen. Ferner sind in Bohrungen des Deckels 32 eine Meßelektrode 30 und eine Arbeitselektrode 31 aufgenommen, desgleichen eine Bezugselektrode 32, die in den Aufnahmeraum 21 des Glasgefäßes bzw. eine in diesem aufgenommene Harnprobe hineinragen. Bei der Bezugselektrode 32 handelt es sich um eine Standard-Kalomel-Halbzelle ( $\text{Hg}/\text{HgCl}_2$ ) in 3,5n KCL-Lösung, wobei der Brückenelektrolyt über eine Luggin-Kapillare 33 an die Arbeitselektrode herangeführt ist. Bei der Meßelektrode 30 handelt es sich um eine elektro-neutrale Glassy-Carbon-Elektrode, hingegen bei der Arbeitselektrode 31 um eine Elektrode aus massivem Gold mit einem Durchmesser von ca. 10 mm, die im Abstand von etwa 20 mm zur Arbeitselektrode 31 angeordnet ist. Ferner erstreckt sich durch eine Ausnehmung im Deckel 22 eine isoliert eingespannte Welle 35 eines im Aufnahmeraum 21 aufgenommenen Blattrührers 36 aus Edelstahl hindurch.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird eine zu untersuchende Harnprobe, etwa ein 24 h-Harn, im Glasgefäß 20 aufgenommen, wobei die erwähnten Elektroden in den Harn hineinragen, der zum Beispiel auf  $37^\circ$  temperiert und während des gesamten Meßvorganges mittels des Blattrührers 36, der beispielsweise mit 100 U/min umläuft, im nichtturbulenten Bereich gerührt wird. Gemessen wird der komplexe Widerstand (Impedanz) des Harns, bestehend aus Resistanz  $Z'$  und Reaktanz  $Z''$ , für unterschiedliche Polarisationen. Dabei wird einmal die Arbeitselektrode über das Redoxniveau des Harns angehoben (positives DC) und zum anderen unter das Redoxniveau abgesenkt (negatives DC).

Jede Meßreihe wird mit  $\text{DC} = 0$  (Redoxpotential) begonnen und jeweils in wählbaren Stufen fallend mit negativem und steigend mit positivem DC (gegen Kalomel) fortgesetzt. Dabei zeigt sich, daß die Harns von steinfreien Spendern und Steinträgern sich in ihrem komplexen Leitfähigkeitsverhalten prinzipiell unterscheiden. Mit zunehmender Polarisation, also größer werdendem positivem oder negativem DC, steigt die kapazitive Leitfähigkeit (Suszeptanz) des Harns (Reaktanz  $Z''$  fällt), und zwar bei Anhebung, also positiver Polarisation, stärker als bei negativer Polarisation. Dabei lassen sich inhibierte Harns steinfreier Spender ohne merkliche Leitfähigkeitsänderung stärker polarisieren als zur Kristallisation neigende Harns eines Steinträgers.

Die schematisch veranschaulichten Nyquist-Plots zei-

gen das Leitfähigkeitsverhalten von Harnen steinfreier Harnspender (Fig. 3a, b) und von Steinträgern (Fig. 4a, b) qualitativ, und zwar jeweils ausgehend vom Redoxpotential ( $DC = 0$ ) bei in Stufen von 200 mV steigendem bzw. fallendem DC. Aus Fig. 4b ist ersichtlich, daß beim Harn eines Steinträgers schon bei  $DC = -0,4$  V eine erhebliche Leitfähigkeitsänderung eingetreten ist, hingegen gemäß Fig. 3b beim Harn eines steinfreien Probanden erst bei  $DC \leq -1,0$  V. Für positive DC ist diese Differenzierung weitaus weniger ausgeprägt, aber immer noch signifikant. So zeigt Fig. 4a beim Harn eines Steinträgers bei  $DC \geq +0,2$  V eine Leitfähigkeitserhöhung, hingegen gemäß Fig. 3a der Harn eines steinfreien Harnspenders erst bei  $DC \geq +0,4$  V.

Korrespondierend zu den schematischen Darstellungen der Fig. 3a, b und 4a, b handelt es sich bei den Fig. 5a, b und 6a, b um auf durchgeführten Messungen beruhende Nyquist-Plots. Dabei entsprechen einander die Fig. 3a und 5a, die Fig. 3b und 5b, die Fig. 4a und 6a sowie die Fig. 4b und 6b.

Während im "hohen" Frequenzbereich mittels Lokin-Verstärker die Messung der Phasenverschiebung von Strom und Spannung bei einzelnen Frequenzen (Mono-Mode) erfolgt, ist im "niederen" Frequenzbereich zur Abkürzung der Meßdauer eine Fast-Fourier-Transform (FFT)-Analyse notwendig. Als Meßsignal wird ein vorprogrammiertes "AC-Rauchsignal" (Frequenzgemisch) benutzt und ebenfalls die Phasenverschiebung von Strom und Spannung analysiert. Dabei kann eine künstliche Polarisierung (DC positiv oder negativ gegen den Bezugspunkt) zwischen Arbeits- und Counter-Elektrode erzeugt werden. Die AC-Amplitude wird mit zum Beispiel 20 mV für alle DC's gleich gewählt.

Beim steinfreien, nicht gefährdeten Harnspender zeigt der Harn eine nur geringe Beeinflussung der Leitfähigkeit, und zwar gemäß Fig. 5a bei positivem DC bis etwa  $+0,2$  V keine wesentliche Widerstandsänderung im niederfrequenten Bereich, hingegen nach Fig. 5b ausgeprägt bei negativem DC bis etwa  $-0,8$  V keine wesentliche Widerstandsänderung. Erhebliche Leitfähigkeitssteigerungen treten erst bei  $DC = +0,4$  V und  $DC = -1,0$  V auf.

Die Ersatzschaltung einer dielektrischen Grenzschicht, mithin auch einer Zellmembran oder eines Zellgewebes, stellt in der Regel ein komplexes RLC-Netzwerk dar, also eine Schaltung aus Ohm'schen Widerstand  $R$ , induktivem Widerstand  $L$  und kapazitivem Widerstand  $C$ , das aber in vielen Fällen auf einfachere Netzwerke zurückgeführt werden kann (elektrophysiologische Analogie).

In biologischen Systemen (bioelektrochemisch) ist die Reaktanz  $Z''$  in der Regel negativ, also kapazitiv, während eine positive Reaktanz (induktive) selten vorkommt, wie zum Beispiel durch eine spannungszeitabhängige Widerstandsänderung (Beispiel: Ca-Ausstrom bei Neuronen). Am Zellverband wird sich das Impedanzverhalten infolge Beteiligung unterschiedlicher Strukturen (Moleküle, Membranen, Zellgewebe) immer in mehreren zusammenhängenden Cole-Kreisen äußern, die ineinanderübergehen. Der Durchmesser der Cole-Kreise ist dabei von der Polarisierung (DC oder BIAS) abhängig. Ein Membranpotential (Redox- oder pH-Gradient) stellt dabei eine innere Spannungsquelle dar.

Der Harn eines Steinträgers zeigt gegenüber dem Harn eines steinfreien Patienten eine "Unverträglichkeit" gegenüber DC-Polarisation im niederfrequenten

Bereich zwischen  $\leq 0,01$  Hz bis 10 Hz, wie aus Fig. 6a für positive DC und aus Fig. 6b für negative DC ersichtlich ist. Im Frequenzbereich zwischen 0,01 Hz bis 100 kHz führt bereits ein  $DC = +0,2$  V bzw.  $-0,2$  V zu einer starken Widerstandsniedrigung und somit zu einer entsprechenden Leitfähigkeitserhöhung.

Die Fig. 7a, b zeigen Nyquist-Plots des Harns eines Patienten, der nach Röntgenaufnahmen vermeintlich steinfrei ist. Es ist ersichtlich, daß sich dieser Harn ganz ähnlich verhält und bereits eine verringerte Verträglichkeit wie der Harn des Steinträgers gegenüber DC-Polarisation zeigt. Nur ein  $DC = +0,4$  V (Fig. 7a) und ein  $DC = -0,4$  V (Fig. 7b) führen zu einer starken Widerstandsniedrigung. Der Spender dieses Harns ist steingefährdet.

In der Niere bzw. den Nierenpapillen befinden sich, wie an der Oberfläche von Membranen, Stellen unterschiedlicher Ladungsdichte (Potentiale), die Ursache von Polarisations- und Adsorptionsvorgängen sein können, wie sie simuliert und oben beschrieben wurden.

Bei Polarisierung des Harns in der Nähe des Redoxpotentials ( $DC = 0$ ) ergibt sich die geringste Leitfähigkeit bei entsprechend hohem Widerstand im niederfrequenten Bereich, der das Transportverhalten (Diffusionseigenschaften) in der Grenzschicht charakterisiert. Mit zunehmender "Vorspannung", also einer vom Redoxpotential verschiedenen Polarisierung ( $DC \neq 0$ ) werden die Stofftransportraten erhöht. Dies äußert sich in erhöhter Leitfähigkeit. Harn mit oder ohne Steinbildungsneigung zeigen unterschiedliche "Redox-Pufferung". Dies wurde oben als Polarisationsverträglichkeit bezeichnet.

Nach durchgeführten Versuchen zur sphärolithischen Kristallisation an einem "Modellsystem" mit polarisierten Lösungen sind stets die Stellen negativerer Ladung, also niederen Potentials, Ausgangspunkt für Keimbildung im System. Bei komplexen Redoxsystemen, wie einem Harn, können solche Keimzentren nicht nur die anliegenden Gefäßwände (Zellgewebe) sein, sondern auch innere Phasengrenzflächen, wie Solvat-Cluster, Sediment oder feine Kolloidpartikel.

Harninhaltsstoffe, wie zum Beispiel die sauren Mucopolysaccharide (GAGS), spielen wegen ihrer Ionenaustauschereigenschaften eine besondere Rolle bei der Bildung von Kolloidpartikeln und Solvaten. Als größere polare Moleküle adsorbieren sie anionische wie kationische Ladungen in verstärktem Maße gegenüber einfachen polaren Harninhaltsstoffen. Hinzu kommen Effekte, wie Wasserstoffbrückenbildung und Polarisierung von sich unpolaren Substanzen, ferner Solvatschichtenbildung über mehrere Moleküllagen hinweg. Derartige Cluster können dabei je nach Schwankungen der Harninhaltsstoffe, zum Beispiel infolge Nahrungsaufnahme oder Einnahme von Medikamenten, äußerlich elektroneutral bis elektronegativ oder elektropositiv werden.

Hieraus folgt, daß das elektrophysikalische Verhalten eines Harns nicht nur die Metabolismen des Körpers (zum Beispiel der Niere) widerspiegelt, sondern auch die Wirkung von Medikamenten auf diese. Die Frequenzgangsanalyse ist daher auch eine Methode zur Bestimmung der Wirkung von bestimmten Pharmaka und kann mithin auch für klinische Tests eingesetzt werden.

Beim steinfreien Patienten fällt auf, daß eine Hyperpolarisation bei  $DC = +0,6$  V widerstandserhöhend wirkt. Dies ist aus dem Nyquist-Plot nach Fig. 8 ersichtlich.

Bei den Fig. 9a und 9b handelt es sich um Nyquist-Plots vom Harn eines rezidivierenden Harnspenders.

Dieser Harn zeigt, wie der Harn eines Steinträgers (Fig. 6a und 6b), eine geringe DC-Verträglichkeit von  $DC = -0,2 \text{ V}$  bzw.  $DC = +0,2 \text{ V}$  und gleicht damit dem Impedanzverhalten des Harns eines vermeintlich steinfreien Patienten (vgl. Fig. 7a und 7b).

Da Harne Langzeitrelaxationen zeigen, d. h. ihr Leitfähigkeitsverhalten verändern (mit zunehmendem Alter eines Harns steigt dessen Widerstand), sollten bei erfindungsgemäßen Messungen möglichst "frische" Harne verwendet werden.

Künstliche Harne, die häufig zum Untersuchen von Kristallisationsverhalten, Keimbildung oder Stoffwechselabhängigkeiten verwendet werden, zeigen dieses charakteristische Verhalten ebenfalls, und zwar insbesondere ohne Mg-Citrat- oder Chondroitinsulfat-Stabilisierung. Aber auch Harne mit Zusatz von Konservierungsmitteln (Thymidin) ändern ihr Leitfähigkeitsverhalten.

Die Abhängigkeit von unterschiedlichen Grenzflächenpotentialen (DC) läßt sich an künstlichem Harn jedoch nicht verifizieren, da diesem offensichtlich wesentliche Bestandteile des natürlichen Harns fehlen.

Eine weitere wichtige Voraussetzung ist ein möglichst völlig "erdfreies" Messen sowie nicht-turbulentes Rühren, um elektrische bzw. mechanische Anregungen zur Nukleation (Kristallkeimbildung) zu vermeiden. Um bleibende Veränderungen, also Reaktionen im Elektrolyt, auszuschließen, ist mit möglichst kleiner Spannungsamplitude der Frequenz zu messen, beispielsweise mit einem  $AC \leq 20 \text{ mV}$ . Dadurch ist lineares Verhalten, also Proportionalität von Ein- und Ausgangssignalen und gleiche Wellenform, des Elektrolyts gewährleistet.

Negative und positive DC wurden bei den durchgeführten Versuchen in getrennten Meßreihen mit je 400 ml eines frischen 24 h-Harns gemessen. Beim Steinträger wurde bei negativer Polarisation bereits Sedimentbildung initiiert. Diese festen Partikel können ihrerseits Ladungen adsorbieren, was die Leitfähigkeit des Harns erheblich verändert. Aus diesem Grunde wurden für die beiden Meßreihen mit negativer und positiver Polarisation jeweils frische Harnproben verwendet.

Zur Abkürzung der Meßzeit wurde der Frequenzbereich  $10^{-2} \text{ Hz}$  bis  $100 \text{ kHz}$  benutzt. In der Praxis reicht dieser Frequenzbereich zur Differenzierung aus. Dieser ELF-Bereich charakterisiert das Stofftransportverhalten (Diffusion) des elektrochemischen Systems und damit die Kristallisationsneigung.

Die Steinbildungsgefahr besteht in der geringen Redoxpufferung (DC-Verträglichkeit) eines Harns beim Steinträger, da in den Harngängen, sei es nun am Zellgewebe oder an den Harninhaltsstoffen, immer Stellen unterschiedlicher Oberflächenladung vorliegen.

Fig. 18: 18

Nummer: 36 43 263  
 Int. Cl. 4: G 01 N 33/493  
 Anmeldetag: 18. Dezember 1986  
 Offenlegungstag: 7. Juli 1988

3643263

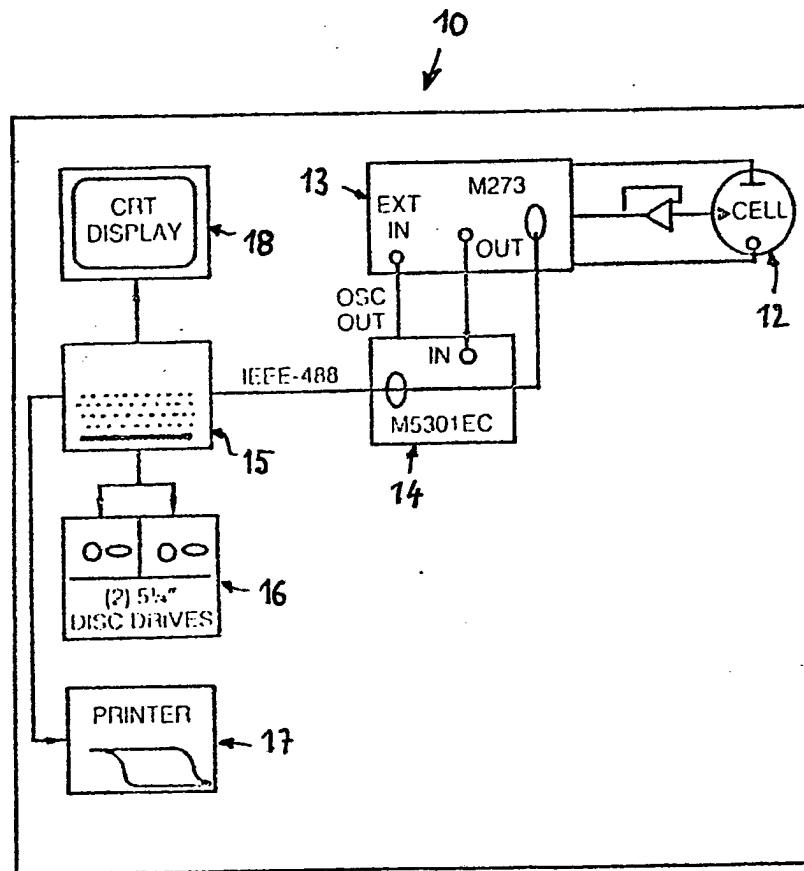
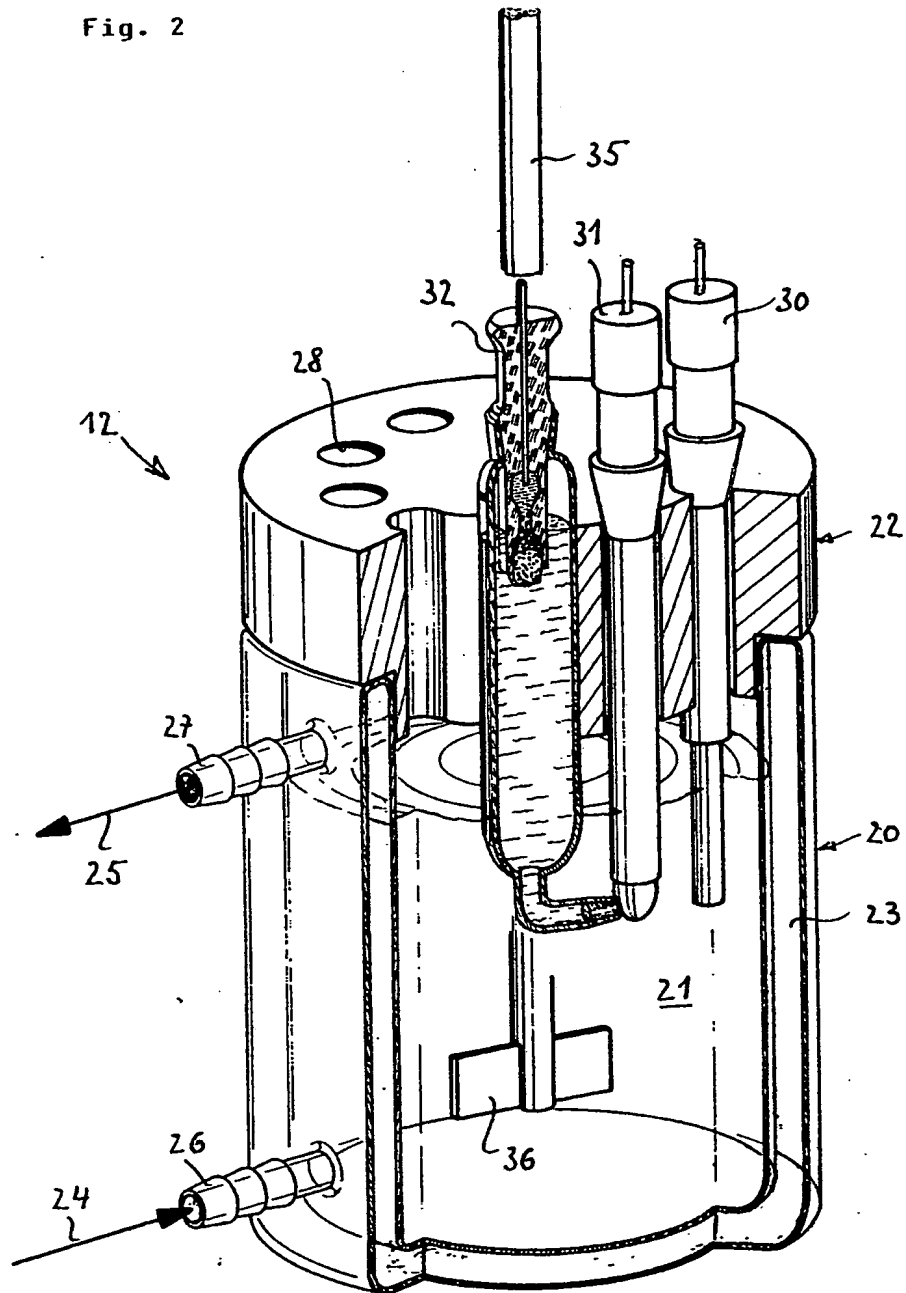


Fig. 1

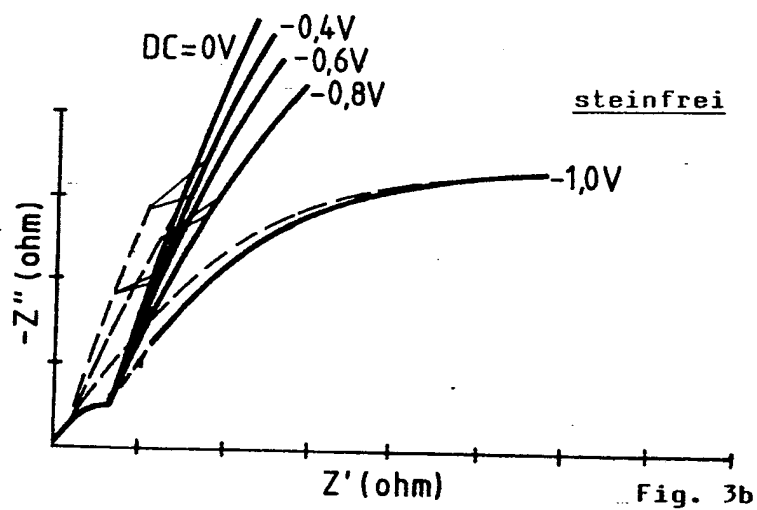
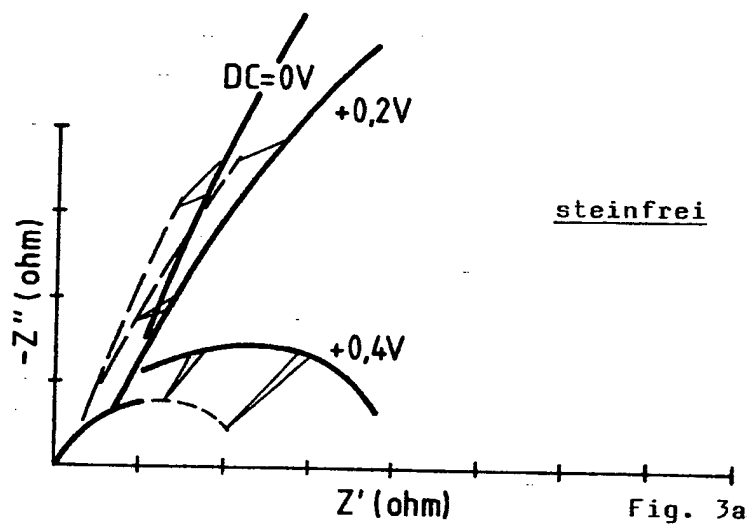
3643263

Fig. 2



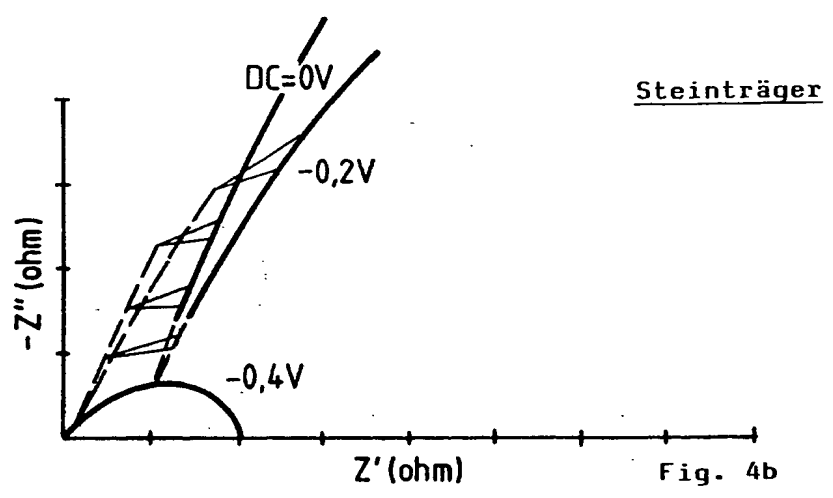
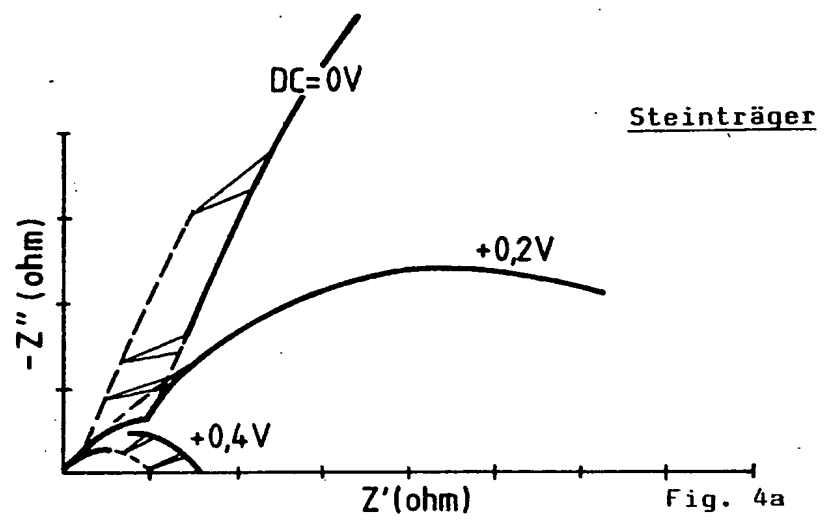
18.12.88

3643263





3643263



18.12.88

3643263

ICT2321L  
DC Potential -1000 mV  
Data in: WB/H1:ICT2324

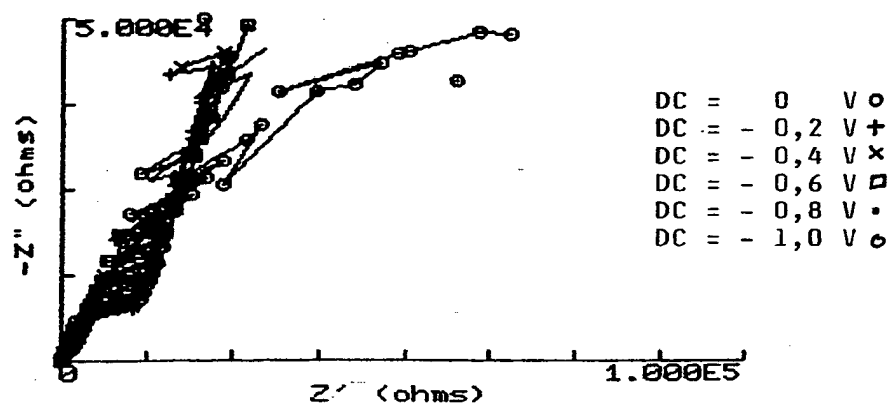


Fig. 5b

ICT2321L  
DC Potential 400 mV  
Data in: WB/H1:ICT2320

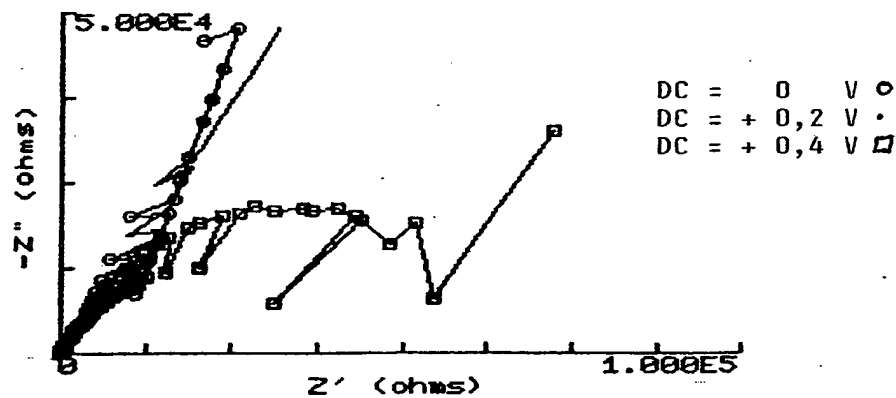


Fig. 5a

3643263

AC Impedance Software System V2.2 A  
 DC Potential -400 mV  
 Data in: W8/H1:ICT2301

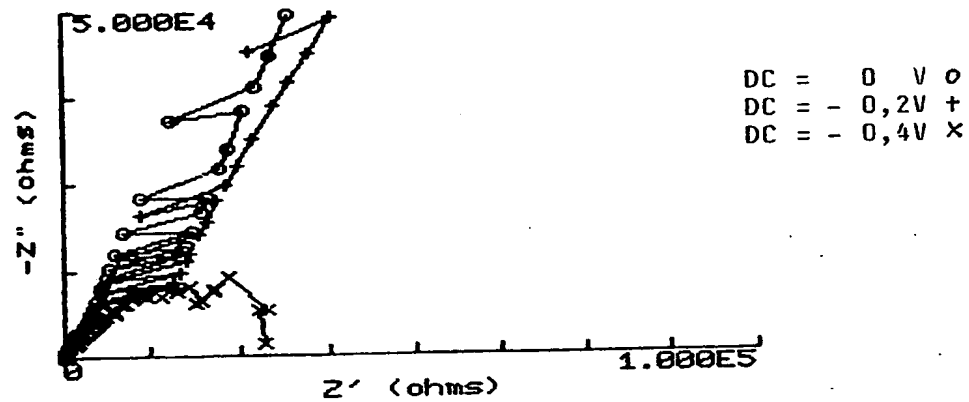


Fig. 6b

ICT2311F  
 DC Potential 400 mV  
 Data in: W8/H1:ICT2312

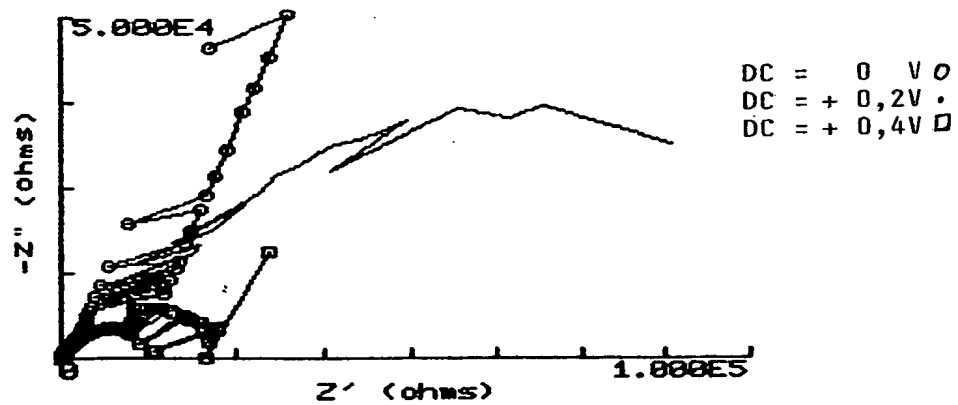


Fig. 6a

18.12.88

3643263

AC Impedance Software System V2.2 A  
DC Potential -600 mV  
Data in: WB/H1:ICT2342

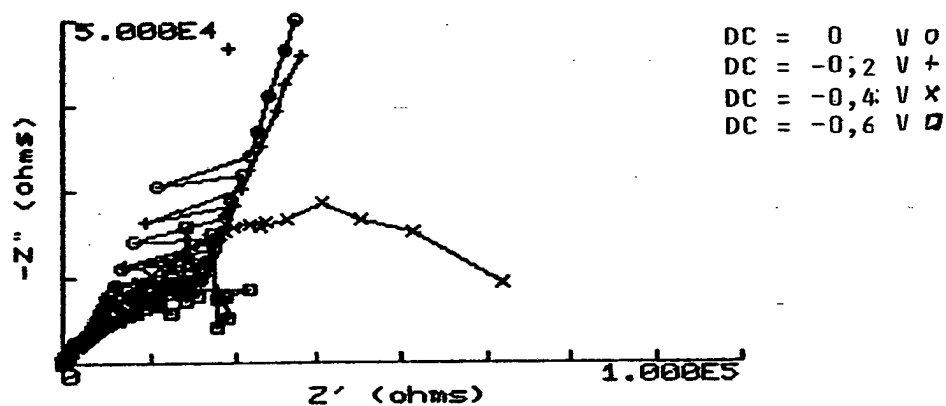


Fig. 7b

ICT2309L  
DC Potential 400 mV  
Data in: WB/H1:ICT2346

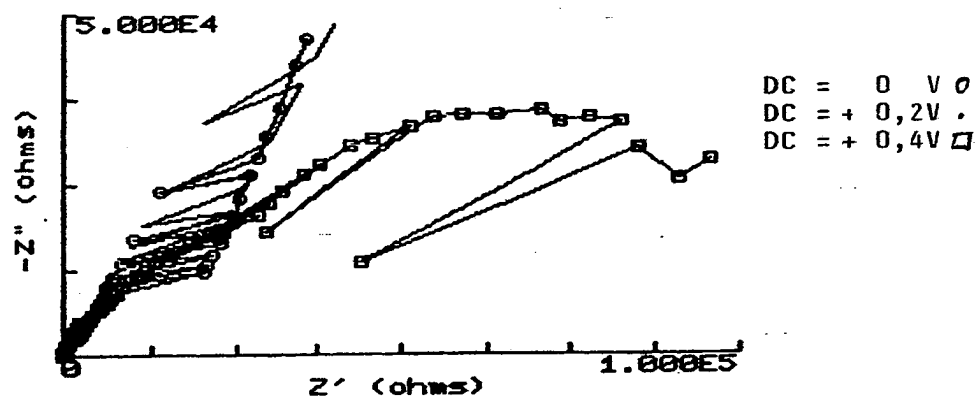


Fig. 7a

3643263

ICT2327F  
DC Potential 600 mV  
Data in: WB/H1:ICT2328

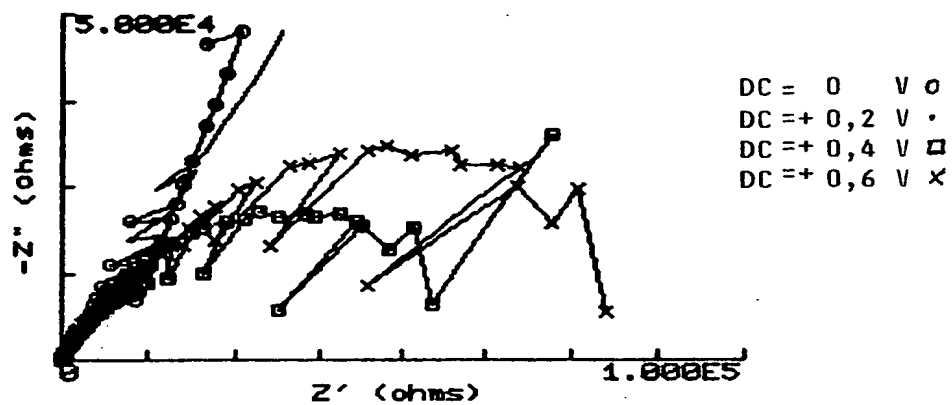


Fig. 8

18.12.85

3643263

AC Impedance Software System V2.2 A  
DC Potential -600 mV  
Data in: WB/H1:ICT2354

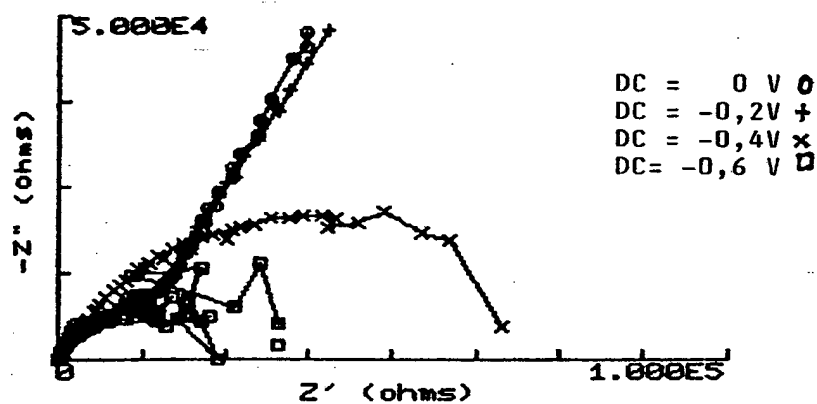


Fig. 9b

ICT2307F  
DC Potential 400 mV  
Data in: WB/H1:ICT2358

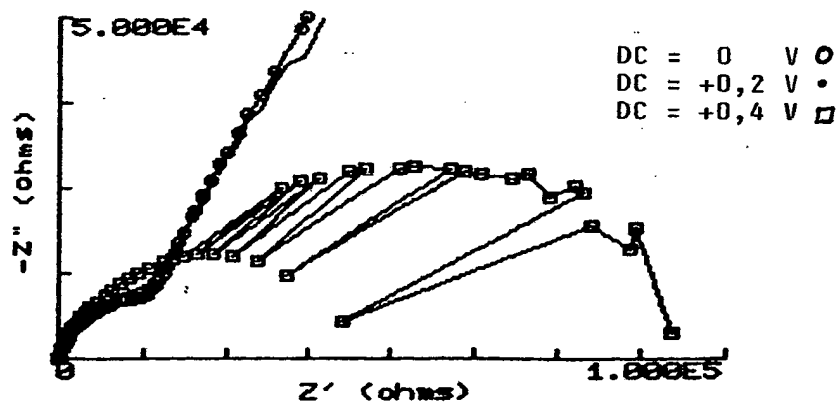


Fig. 9a

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

*This Page Blank (uspro)*